

ANNEE 1939

THÈSE

N°

1167

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean CREZÉ

Ancien Interne des Hôpitaux de Nantes
Préparateur de Bactériologie et d'Hygiène
à l'Ecole de Médecine

Né le 14 Mars 1912, à NANTES (Loire-Inférieure)

Contribution à l'étude
des propriétés "Antibiotiques"
de certains cocci
contre le bacille diphtérique

Utilisation de ces cocci en applications locales
chez les porteurs de germes diphtériques

Président : M. LEMIÈRE, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

1107

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939
—

THÈSE

N°
—

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean CREZÉ

Ancien Interne des Hôpitaux de Nantes

Préparateur de Bactériologie et d'Hygiène
à l'Ecole de Médecine

Né le 14 Mars 1912, à NANTES (Loire-Inférieure)

Contribution à l'étude
des propriétés "Antibiotiques"
de certains cocci
contre le bacille diphtérique

Utilisation de ces cocci en applications locales
chez les porteurs de germes diphtériques

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

I. — Professeurs

Anatomie
Physiologie
Physique médicale
Chimie médicale
Bactériologie
Parasitologie et histoire naturelle médicale
Pathologie médicale et générale
Pathologie médicale
Pathologie chirurgicale
Anatomie pathologique
Histologie
Pharmacologie et matière médicale
Thérapeutique
Hygiène et médecine préventive
Médecine légale
Histoire de la médecine et de la chirurgie
Pathologie expérimentale et comparée
Hydrologie thérapeutique et climatologie
Clinique médicale
Hygiène et clinique de la première enfance
Clinique des maladies des enfants
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Clinique des maladies du système nerveux
Clinique des maladies infectieuses
Clinique chirurgicale
Clinique ophtalmologique
Clinique urologique
Clinique d'accouchements
Clinique gynécologique
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
Clinique thérapeutique médicale
Clinique oto-rhino-laryngologique
Clinique thérapeutique chirurgicale
Clinique propédeutique
Clinique de la Tuberculose
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
Clinique de neuro-chirurgie
Clinique cardiologie
Assistance médico-sociale

Professeurs sans chaire



MM.
ROUVIERE.
Leon BINET.
STROHL.
POLONOVSKI.
Robert DEBRE.
BRUMPT.
BAUDOUIN.
ABRAMI.
MONDOR.
LEROUX.
CHAMPY.
TIFFENEAU.
HARVIER.
TANON.
BALTHAZARD.
LAIGNEL-
LAVASTINE.
FIESSINGER.
CHIRAY.
LOEPER.
CARNOT.
Marcel LABBE.
CLERC.
LEREBoullet
NOBECOURT.
H. CLAUDE.
GOUGEROT.
GUILLAIN.
LEMIERRE.
CUNEO.
GOSSET.
GREGOIRE.
LENORMANT.
TERRIEN.
CHEVASSU.
LEVY-SOLAL.
COUVELAIRE.
JEANNIN.
MOCQUOT.
OMBREDANNE
RATHERY.
LEMAITRE.
Pierre DUVAL.
VILLARET.
TROISIER.
MATHIEU.
Clovis VINCENT.
LAUBRY.
N...
HAZARD.
HOVELACQUE
MULON.
OLIVIER.
SANNIE.
VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIETY	Pathologie médicale.
FENARD Henri	Pathologie médicale.
BERNARD Et.	Pathologie médicale.
BESANCON (J.).	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
FEY	Urologie.
GAILLARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.

MM.	
DE GAUDART	
D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL	Obstétrique.
LAROCHE Guy.	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.

MM.

LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LEVY (M^{re} J.) .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE.. Médecine légale
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-
 BERT Physiologie.
 HEITZ-BOYER.. Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale
 NEVEU-
 LEMAIRE.. Parasitologie.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 SCHWARTZ ... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE.. }
 AUBERTIN }
 BRULE }
 CHABROL..... }
 DONZELOT ... }
 DUVOIR } Clinique médicale
 LIAN }
 PASTEUR-VAL-
 LERY-RADOT.. }
 SEZARY }

MM.

BASSET }
 BROCO }
 CADENAT }
 GATELIER ... } Clinique chirurgicale
 MOURE }
 QUENU }
 VELTER }
 ECALLE }
 METZGER } Clinique obstétricale

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEILL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA MERE

...dont la vie de dévouement et de sacrifice m'a permis d'entreprendre mes études médicales.

Témoignage de ma profonde affection.

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE

MONSIEUR VICTOR GAUGUET

Faible témoignage de ma reconnaissance.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux de Paris

Officier de la Légion d'Honneur

...qui a bien voulu me faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DUJARDIN-BEAUMETZ

Chef de Service à l'Institut Pasteur de Paris

A MONSIEUR LE DOCTEUR DULISCOUET

Médecin Principal de la Marine

...qui ont bien voulu me donner le sujet de cette thèse et me dispenser leurs conseils.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BALLET

*Ancien Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Professeur de Bactériologie à l'Ecole de Médecine*

...dont j'ai eu l'honneur d'être le
préparateur. Qu'il veuille bien
trouver ici le témoignage de ma
reconnaissance et de ma profonde
admiration.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GIROIRE

*Professeur à l'Ecole de Médecine de Nantes
Médecin des Hôpitaux*

...qui a bien voulu m'aider et me
guider au cours de mes études.
Je lui en exprime toute ma grati-
tude.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LERAT

(*in memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR SEBILLEAU

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR SOURDILLE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GIROIRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FAVREUL

Internat :

MONSIEUR LE DOCTEUR CORMAN

MONSIEUR LE PROFESSEUR AUVIGNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT BUREAU

MONSIEUR LE PROFESSEUR ARONDEL

MONSIEUR LE PROFESSEUR YVES BUREAU

A MES MAÎTRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE NANTES

A MES PROFESSEURS DU COLLÈGE STANISLAS

**Contribution à l'étude
des propriétés " Antibiotiques "**
de certains cocci contre le bacille diphtérique

INTRODUCTION

L'antagonisme entre le bacille diphtérique et le staphylocoque chez les porteurs de germes fut invoqué pour la première fois en 1909 par un auteur danois, Schiotz, de Copenhague, qui, partant d'une constatation clinique, eut l'idée d'ensemencer artificiellement avec des cultures de staphylocoques, la gorge des porteurs de germes pour les débarrasser de leurs bacilles. Les résultats obtenus furent suffisamment encourageants pour que cette méthode audacieuse ait eu, entre les mains de plusieurs médecins américains, un certain succès. Les imitateurs de Schiotz obtinrent assez régulièrement de bons résultats pratiques, mais aucune explication satisfaisante ne fut donnée de cette action thérapeutique. Des essais expérimentaux in vitro et in vivo, aboutirent, entre les mains de Lydia de Witt à un échec complet. En France, Gaté et Papacostas concluaient d'ailleurs, en 1923, que l'association Staphylocoque + bacille de Löffler « ne semblait pas susceptible d'être rationnellement mise à contribution au point de vue thérapeutique » ; mais il faut noter que les expériences de ces auteurs

ont porté sur l'action du staphylocoque sur la toxine diphtérique et non sur la végétabilité du bacille diphtérique. La découverte, en 1932, par Dujardin-Beaumont, de l'action antibiotique d'une variété de staphylocoques sur les bacilles gram positifs et en particulier sur le bacille de Löffler, fait rebondir la question et donne à cet antagonisme une base expérimentale que développe Duliscouët dans une série d'articles en 1935. Témoin des recherches de Duliscouët, exécutées en partie au laboratoire de bactériologie de l'Ecole de Médecine de Nantes où nous étions préparateur, encouragé et aidé par les conseils de MM. Duliscouët et Dujardin-Beaumont, nous avons entrepris des recherches expérimentales et cliniques que nous exposons dans ce travail.

HISTORIQUE

1909-1912. Point de départ de Schiotz.

TRAVAUX AMÉRICAINS :

— Le point de départ de Schiotz est le suivant : Dans un service de diphtériques, des malades atteints d'angines banales, dans lesquelles les staphylocoques jouaient souvent un rôle étiologique, et admis par erreur, ne contractent pas la diphtérie. D'autre part, des convalescents de diphtérie, porteurs de germes depuis un certain temps, voient leur gorge débarrassée des bacilles de Löffler à l'occasion d'une angine à staphylocoques intercurrente. L'auteur a l'idée de provoquer lui-même l'intervention du staphylocoque dans la gorge de ses porteurs de germes et, six fois de suite, il obtient la disparition du bacille diphtérique chez les porteurs,ensemencés avec une souche de staphylocoques provenant d'un furoncle. « L'expérience a réussi dans tous les cas, et j'ai, dans l'avenir, l'intention de la répéter pour empêcher les malades de rester porteurs de germes... »

— Henry Page, médecin à Manille, à qui Musgrave avait signalé la curieuse observation de Schiotz, ensemence la gorge de son propre fils, porteur de ger-

mes, avec une culture de staphylocoques provenant d'un furoncle, et le débarrasse ainsi de ses bacilles diphtériques. Il remarque qu'il faut se garder de trop de timidité dans l'application du traitement et qu'il faut ensemercer largement et plusieurs fois par jour.

— Catlin et Scott, médecins à Rockford, dans l'Illinois, embarrassés par la présence d'un grand nombre de porteurs de germes chez leurs infirmiers et conseillés par le professeur Norman Mc Teod Harris, de l'Université de Chicago, appliquent à leurs porteurs le traitement au staphylocoque de Schiotz et de Page. Ils obtiennent de bons et rapides résultats. Une exception : une infirmière qui s'était dérobée au traitement. Ils constatent, comme l'avaient déjà fait Schiotz et Page, que l'ensemencement de staphylocoques dans les gorges des porteurs ne provoque aucun incident.

— Lorentz et Ravenel rapportent des résultats analogues; ils insistent sur l'inocuité de la méthode, montrent qu'il faut ensemercer les fosses nasales aussi bien que la gorge et qu'il faut ensemercer largement : « il faut que le sujet puisse dire : « je sens la pulvérisation descendre dans le fond de la gorge. » Ils utilisent plusieurs souches de staphylocoques, les unes très virulentes, les autres peu virulentes, sans aucun inconvénient.

— Jusqu'ici, la méthode a été mise en œuvre cliniquement, empiriquement, sans essais d'interprétation expérimentale. Lydia de Witt, du laboratoire de bactériologie et de pathologie de Saint-Louis (Mis-

souri), chercha à se rendre compte du mécanisme de l'action thérapeutique constatée sans plus par les auteurs précédents; ses expériences l'amènèrent d'ailleurs à conclure aussi bien *in vitro* que *in vivo* à l'inexistence d'un antagonisme entre bacilles diphtériques et staphylocoques.

In vitro: les deux germes se développent parallèlement sur les tubes ou les plaques de cultures, le staphylocoque ne produit pas de substance gênant la culture du bacille diphtérique.

In vivo: cobayes et lapins meurent à peu près aussi rapidement quand on leur inocule un mélange Löffler + Staphylocoque que quand on leur inocule Löffler seul; mais l'auteur fait remarquer qu'il n'est pas possible de comparer l'infection aiguë expérimentale et le parasitisme essentiellement chronique des porteurs de germes.

Les bons résultats obtenus chez les porteurs de germes lui semblent due « non à un antagonisme ou une incompatibilité entre les deux germes, mais à un effort pour renforcer la flore favorable et amicale de la gorge dans les cas où elle est incapable de reprendre sa prédominance normale ».

En somme, les auteurs qui, à l'imitation de Schiotz, inventeur de la méthode, ont utilisé des cultures de staphylocoques pour débarrasser les porteurs de germes des bacilles diphtériques, arrivent aux conclusions suivantes:

L'ensemencement de la gorge des porteurs de ger-

mes avec des cultures vivantes de staphylocoques pyogènes, est sans inconvénients pour les malades.

Il aboutit le plus souvent à la disparition des bacilles diphtériques (à condition que l'ensemencement soit suffisamment abondant, renouvelé, et que les fosses nasales et le rhino-pharynx soientensemencés comme la gorge).

Une explication rationnelle ne peut être donnée. Il ne s'agit pas d'un véritable antagonisme microbien qui ne peut être constaté ni *in vitro*, ni *in vivo* (avec cette réserve que les expériences d'inoculations où le staphylocoque se montre impuissant à éviter ou même à atténuer l'infection diphtérique ne sont nullement comparables à l'action de surface sur la muqueuse de la gorge des porteurs où le bacille diphtérique n'est plus un agent d'infection).

Dujardin-Beaumetz, 1932.

ACTION ANTIBIOTIQUE :

La notion d'antagonisme, satisfaisante pour l'esprit, abandonnée par les auteurs américains qui utilisaient des staphylocoques quelconques, est remise en cause à la suite de la découverte, en 1932, par Dujardin-Beaumetz, d'une action empêchante d'un staphylocoque isolé du mucus nasal d'ozéneux ou de convalescents de diphtérie sur les bacilles prenant le Gram, les bacilles diphtériques en particulier. Il ne s'agit plus ici d'une propriété des staphylocoques en général, mais de l'action d'une variété particulière de sta-

phylocoques, action à laquelle Dujardin-Beaumetz a donné le nom d'*action antibiotique*. Cette action antibiotique est exceptionnelle dans la famille des staphylocoques. « Les nombreux échantillons de provenances diverses (furuncle, ostéomyélite, mammite gangréneuse de la brebis) qui ont été étudiés en vue de cette recherche, étaient dénués de tout pouvoir antibiotique. »

L'action antibiotique se manifeste de la manière suivante: Sur un ensemencement de bacille diphtérique sur de la gélose sèche, on dépose immédiatement après l'ensemencement une touche ou une strie du staphylocoque empêchant. « Lorsque le lendemain on retire de l'étuve la boîte ou le tube que l'on a ensemencé de cette manière, on est surpris de l'aspect curieux que présente la culture. Au centre de la nappe bactérienne constituée par la culture de la Corynébactérie, on voit, entourant la colonie du staphylocoque, un halo dont la dimension peut atteindre un centimètre, et, au niveau duquel la gélose est restée intacte et transparente. Par la suite, la colonie de staphylocoques s'accroît et a tendance à combler le halo, mais jamais la nappe bactérienne qui l'environne n'empiète sur la zone interdite à son développement.»

— Le phénomène s'observe avec toute une série de germes: toutes les corynébactéries diphtériques: Belfanti, Hoffmann, Cutis Commune; Bacille de Preisz-Nocard, Bacille de Poels, Bacille subtilis, megatherium, Bacille charbonneux, et les bacilles acido-

résistants. Il ne s'observe pas avec les bacilles ne prenant pas le Gram ou les cocci.

L'action antibiotique ne se produit que si l'ensemencement de la bactérie sensible et celui du staphylocoque ont été faits en même temps. Si l'on attend que la bactérie sensible se soit développée pour ensemençer le staphylocoque, la culture de la bactérie sensible ne subit aucun arrêt dans sa croissance.

Le phénomène ne s'observe pas en milieu liquide. La substance qu'émet le staphylocoque, et qui diffuse dans la gélose est thermolabile, elle est détruite aux environs de 60°. Les bacilles diphtériques qui avaient été ensemencés sur la gélose non seulement ne se développent pas, mais encore ont été détruits par la substance diffusible : un petit fragment de gélose prélevé au niveau du halo transparent, ne donne pas de culture si on l'écrase dans un tube de bouillon.

— L'action antibiotique n'est pas particulière à ce staphylocoque; Dujardin-Beaumetz l'a observée avec certains streptocoques avec le ferment lactique banal (*streptococcus lactique*). Il l'a observée avec un microcoque saprophyte qui avait souillé accidentellement une culture; l'action de ce coccus auquel Dujardin-Baumetz a donné le nom de Antibiocoque, a même une action bien plus étendue que celle du staphylocoque, puisque toute une série de bacilles ne prenant pas le Gram est sensible à son action, tous les bacilles du groupe coli-typhique, salmonella, vibron cholérique, pyocyanique, pneumobacille de

Friedlaender, etc... Un certain nombre de cocci, staphylocoques, streptocoques, méningocoques...

Dujardin-Beaumetz, poursuivant son étude, a découvert le pouvoir antibiotique chez les pneumocoques. Tous les types sérologiques de pneumocoques le possèdent à condition qu'ils soient virulents et solubles dans la bile. Les souches qui perdent leur virulence perdent en même temps leur propriété empêchante.

Avec le pneumocoque, le pouvoir empêchant s'observe également dans les milieux liquides.

1935. Travaux de Duliscouët.

ACTION ANTIBIOTIQUE. ACTION PROBIOTIQUE.

ISOLEMENT D'UN FERMENT LYTIQUE.

Duliscouët, reprenant la recherche de Dujardin-Beaumetz, retrouve, en partant de germes isolés chez des convalescents porteurs de germes, une variété de staphylocoque empêchant.

Cet auteur a utilisé, à la suite d'une suggestion de Dujardin-Beaumetz, le pouvoir antibiotique pour nettoyer les gorges des porteurs de germes. Il fait sucer aux porteurs de germes des bonbons constitués de gomme arabique à laquelle a été incorporée une culture de staphylocoques antibiotiques et il obtient des résultats intéressants.

Il isole également chez un convalescent porteur de bacilles depuis plusieurs mois, un staphylocoque doué de propriétés inverses; celui-ci favorise la culture des

bacilles diphtériques. A côté du pouvoir antibiotique, on peut donc mettre en évidence un pouvoir probiotique.

Poussant plus avant l'étude de ces propriétés empêchantes ou favorisantes de certains staphylocoques sur les bacilles diphtériques, Duliscouët arrive à cette conclusion qu'il n'y a sans doute pas là deux phénomènes d'essence différente, mais la mise en évidence d'une seule fonction à manifestations contradictoires selon les conditions dans lesquelles on se place. Il avait remarqué, qu'en présence d'un phénomène antibiotique bien réalisé, on pouvait voir, en bordure du halo transparent un développement plus abondant des bacilles diphtériques; ou bien, en plein halo d'antibiose, des colonies de bacilles à développement exhubérant. Il a pu préciser certains facteurs dont la variation dans un sens favorisait l'antibiose et, dans un autre sens, la probiose.

L'antibiose est favorisée par l'alcalinité: le phénomène s'observe mieux avec un P.H. entre 8 et 8,5 ; l'abaissement du P.H. à 7,5 et 7 favorise au contraire la probiose. La vitalité de la culture du staphylocoque favorise l'antibiose, le ralentissement de la culture par vieillissement au chauffage favorise la probiose.

Expérience in vitro:

— Duliscouët, dans une série d'expériences très poussées, s'est efforcé de préciser le mode d'action du staphylocoque actif. Il pense qu'il s'agit d'une sorte de diastase qu'il appelle la substance lysogène.

Cette substance ne se trouve pas, ou ne se trouve qu'en quantité infime dans le bouillon ensemencé avec le staphylocoque empêchant filtré sur bougie; mais on constate aisément sa présence dans les cultures sur gélose. Un fragment de gélose transparente prélevé au niveau du halo d'antibiose déposé sur une nouvelle culture jeune de bacilles de Löffler reproduit un halo d'antibiose.

On peut se procurer une certaine quantité de la substance lysogène en utilisant une macération de cultures sur gélose. La substance active est précipitée par l'alcool de la macération aqueuse. On peut reproduire le phénomène du halo en déposant une goutte de la solution sur un tube récemment ensemencé avec des bacilles diphtériques. On peut même observer en milieu liquide dans lequel on laisse tomber quelques gouttes de la solution, un retard considérable du développement des bacilles diphtériques.

Ceux-ci se développent mal et prennent des caractères morphologiques atypiques. Cette substance a une action spécifiquement hostile au bacille diphtérique; sur un tube de gélose arrosée avec la solution, un ensemencement mixte, streptocoque plus diphtérique, ne donne qu'une culture de streptocoques.

Expériences in vivo:

In vivo, le mélange d'une culture de staphylocoques antibiotiques avec une suspension de bacilles de Löffler provenant d'une culture sur gélose, empêche la mort de l'animal, tandis que succombe un animal-

témoin qui a reçu la suspension de bacilles diphtériques seule. Cette action antagoniste ne s'observe pas si, au lieu d'employer une suspension de bacilles provenant d'une culture sur gélose, on emploie une culture de bacilles diphtériques en bouillon.

C'est que, dans ce cas, on a injecté non seulement du bacille, mais aussi la toxine qui avait pris naissance dans le bouillon.

« L'antagonisme — écrit Duliscouët — ne se manifeste pas sur la toxine, mais seulement sur la végétabilité du bacille diphtérique: c'est un antagonisme de croissance et non de fonction. » Cet antagonisme de croissance, cette protection de l'animal contre la suspension de bacilles diphtériques s'observe également avec la solution de substance active obtenue par macération de gélose.

Duliscouët dégage de ses expériences les conclusions suivantes: « Le staphylocoque actif est **générateur** d'une substance lysogène qui arrête le développement des bacilles diphtériques. »

« Le principe actif, débarrassé de tout élément figuré, produit in vitro et in vivo, des phénomènes identiques à ceux réalisés par le germe vivant dont il est issu. »

Nature du phénomène :

Pour Duliscouët, le principe actif sécrété par le staphylocoque empêchant est un ferment, une diastase. Il a une activité maxima entre 37° et 45°; il est détruit à 80°; il agit à très faible dose; il est

précipitable par l'alcool, il est favorisé par la présence de sels de chaux.

Malgré certaines similitudes des conditions d'action, en particulier ce fait de l'activité du phénomène uniquement sur des bacilles diphtériques jeunes en voie de multiplication, il ne s'agit pas d'un principe bactériophage parce qu'il ne se multiplie pas par passage de milieu liquide en milieu liquide avec filtration intercalaire, parce qu'il ne s'adapte pas à d'autres germes qu'à celui contre lequel il est actif, et surtout parce que, tandis que la multiplication d'un bactériophage ne peut se faire que dans la bactérie sensible même, la production du principe antibiotique se fait en dehors du parasitisme avec le bacille diphtérique; une culture du staphylocoque empêchant, produit à elle seule le principe actif.

TRAVAUX PERSONNELS

Description des souches microbiennes utilisées.

Nous avons étudié un certain nombre de germes dont nous donnons ci-dessous l'origine et les caractères essentiels:

Origine: *Coccus Sylvestre*: isolé d'une culture de gorge où il était associé au bacille diphtérique (*Duliscouët*).

Staphylocoque Doran: isolé d'une rhinite atrophique, associé au bacille de Belfanti (*Duliscouët*).

Staphylocoque Call: isolé d'un pus d'abcès de fixation, associé à un bacille cutis commune.

Staphylocoque Felix: isolé d'une gorge, associé à un bacille diphtérique (*Crézé*).

Antibiocoque: isolé d'une culture souillée (*Dujardin-Beaumetz*).

Staphylocoque Dujardin: isolé d'une rhinite atrophique en association avec un bacille de Belfanti (*Dujardin-Beaumetz*).

— Nous avons étudié un certain nombre de staphylocoques dorés isolés de furoncles ou de pyodermites; aucun n'a manifesté la propriété antibiotique.

— Parmi les germes antibiotiques que nous avons eu entre les mains, nous avons donné la préférence

pour l'expérimentation à deux cocci, tous deux isolés chez des porteurs de germes où ils étaient en association avec le bacille diphtérique. Le staphylocoque Felix (authentique staphylocoque doré) nous a servi dans les expériences in vitro et les expériences sur le cobaye parce que c'est le plus actif des germes antibiotiques que nous ayons maniés; nous ne nous sommes, jusqu'ici, pas cru autorisé à l'utiliser dans les expériences sur l'homme parce qu'il est virulent et pyogène.

Nous avons utilisé pour l'expérimentation sur l'homme le *Coccus Sylvestre* isolé, comme le staphylocoque Felix, chez un porteur de germes diphtériques, mais coccus non pyogène et dont les caractères s'éloignent pas mal de ceux du staphylocoque vrai, puisqu'il ne coagule pas le lait et ne liquéfie pas la gélatine. Une culture de 48 heures en bouillon, injectée sous la peau d'un cobaye, ne donne ni réaction locale, ni réaction générale. Nous avons utilisé cette même culture en gargarisme sur notre propre gorge sans en éprouver aucune gêne.

Recherchant ce germe (qu'il est facile de reconnaître dans les cultures par les caractères de ses colonies petites, transparentes, poussant lentement et exerçant une action antibiotique), dans notre gorge, nous l'avons retrouvé au bout de six heures, mais nous ne l'avons plus retrouvé au bout de 18 heures.

— Nous avons utilisé, avec grand profit, comme détecteur de l'action antibiotique, un bacille saprophyte anciennement acido-résistant que nous a donné

CARACTERES DES GERMES ANTIBIOTIQUES

	Aspect des colonies sur gélose inclinée	Aspect en bouillon ord.	Aspect sur gélatine	Lait	Pomme de terre glycérimée	Action pathogène pour le cobaye
Sta. SYLVESTRE	Petites colonies blanches peu luxuriantes	Trouble uniforme discret	Pas de Liquéfaction Pas de	Pas de Coagulation	Pas de Pigment	N'est pas pyogène
Sta. DORAN	Petites colonies blanches poussent plus abondamment	Trouble uniforme plus abondant	Liquéfaction	Pas de Coagulation	Pigment jaune	?
Antibiocoque	Pastilles blanchâtres	Trouble uniforme très abondant	Liquéfaction	Pas de Coagulation	Ne pousse pas	Saprophyte banal
DUJARDIN	Pastilles blanchâtres	Trouble uniforme très abondant	Liquéfaction	Pas de Coagulation	Pigment jaune	?
GALL	Pastilles blanchâtres	Trouble uniforme très abondant	Liquéfaction	Coagulation	Pigment jaune	?
FÉLIX	Pastilles dorées	Trouble uniforme très abondant	Liquéfaction		Pigment doré	Pyogène

M. Dujardin-Beaumetz: le Bacille Pellegrini. Ce germe, qui donne de magnifiques cultures orangées, est très vivace, donne un voile caractéristique en milieu liquide et est très sensible à l'action antibiotique (beaucoup plus sensible que les bacilles diphtériques).

— Comme souches de bacilles diphtériques, nous avons utilisé plusieurs souches récemment isolées de la gorge de malades ou de porteurs. Il nous a semblé que les souches de laboratoire conservées sur gélose depuis plusieurs années étaient moins sensibles à l'antibiose.

Expériences « in vitro » :

Nous avons employé la technique décrite par Dujardin-Beaumetz dans son article princeps de la Société de Biologie du 23 juillet 1932.

« On prend soit une boîte de Petri contenant de la gélose, soit un tube de gélose inclinée et bien asséchée. au moyen d'une baguette de verre — tige de pipette par exemple — chargée d'une trace de culture du bacille de Löffler ou du bacille diphtérimorphe de Bel-fanti, on pratique un frottis sur toute la surface du milieu afin d'obtenir une culture en nappe. Puis, au moyen du fil de platine, on trace sur cette gélose qui vient d'êtreensemencée avec la corynébactérie, une touche ou une courte strie avec une culture de staphylocoque. »

La culture se développe partout, sauf sur une aire

concentrique à la touche de staphylocoque empêchant autour de laquelle se trouve une sorte de halo dont la dimension peut atteindre quelques millimètres avec le bacille diphtérique et plus d'un centimètre avec le bacille de Pellegrini. Le bacille ne franchira jamais la limite de cette aire de gélose libre, la colonie de staphylocoques s'y développera sans difficulté.

Des bacilles diphtériques ont été cependant ensemencés sur cette aire libre comme sur tout le reste de la surface de la gélose. Non seulement ils ne s'y sont pas développés, mais encore ils ont été détruits par l'action antibiotique. Nous avons refait l'expérience indiquée par Dujardin-Beaumetz: un fragment de gélose, prélevé dans l'aire claire concentrique à la colonie de staphylocoques, écrasé dans un tube de bouillon, ne donne pas de culture.

ACTIONS FAVORISANTES SUR LE PHÉNOMÈNE ANTIBIOTIQUE.

— Nous avons, comme Duliscouët, constaté que le phénomène antibiotique était favorisé par l'alcalinité et plus marqué avec un milieu de P.H. 8 qu'avec un milieu de P.H. 7.

— Le halo est au maximum lorsqu'on utilise une culture de staphylocoques jeunes en pleine croissance et au contraire une culture du germe sensible diphtérique ou Pellegrini pas très vigoureuse. Nous avons pris l'habitude d'utiliser pour l'ensemencement de la gélose avec le germe sensible, une culture sur un milieu autre que la gélose, sérum coagulé pour le diphtérique, pomme de terre glycinée pour le Pellegrini.

Le germe sensible démarre moins vite sur le milieu auquel il n'est pas accoutumé.

— L'introduction de glycérine dans le milieu de culture favorise le phénomène.

ACTIONS EMPÊCHANTES SUR LE PHÉNOMÈNE ANTIBIOTIQUE.

L'abaissement du P.H. du milieu exerce une action empêchante. Duliscouët a indiqué que l'exposition au soleil de la culture du staphylocoque empêchant semblait atténuer son pouvoir antibiotique. Nous pensons qu'il s'agit là d'une sorte de « handicap » infligé au germe empêchant devenu momentanément moins apte à démarrer rapidement, et nous donnons pour preuve de cette manière de voir les expériences suivantes :

EXPERIENCE I

Une culture sur gélose de Sta. Sylvestre est laissée 15 jours au soleil sur la table du laboratoire.

Après ce délai, une touche de cette culture non repiquée est mise sur une platebande de gélose largementensemencée avec le bacille Pellegrini, suivant la technique habituelle. Le lendemain on ne constate pas de pouvoir empêchant net, mais la pastille de staphylocoque semble ne pas s'être développée autant que d'habitude. En même temps, le Sta. Sylvestre exposé au soleil a été repiqué sur une gélose neuve; ce premier repiquage pousse assez maigrement. Au deuxième repiquage, le Sta. Sylvestre a repris toute sa vitalité et son pouvoir empêchant est intact.

EXPERIENCE II

Des cultures de *Sta. Sylvestre* sur boîtes de Petri sont exposées ouvertes (pour éviter la filtration des rayons par le verre) à 23 cm. d'une lampe à vapeurs de mercure.

Des expositions sont respectivement de 5', 10', 20', 40'. On prélève ensuite une anse de ces cultures et on les repique sur gélose inclinée. Les staphylocoques exposés 5', 10' et 20' se développent bien et ont le pouvoir empêchant; la culture exposée 40' ne donne, repiquée sur gélose, qu'une seule colonie sur toute une platebande (ce qui représente un nombre énorme de germes morts, l'ensemencement ayant été fait de façon généreuse). Mais cette colonie repiquée a un pouvoir empêchant aussi marqué que le *Sta. Felix* non exposé à la lumière. La lumière ou plutôt les ultra-violets semblent donc agir sur la vitalité du staphylocoque et non sur le pouvoir empêchant.

ANTIBIOSE EN MILIEU LIQUIDE.

Les auteurs qui ont étudié le phénomène ont, jusqu'à présent, échoué dans leurs essais en milieu liquide. Le germe antibiotique et le germe sensible ensemencés dans le même bouillon se développent parallèlement, ne semblant pas se gêner l'un l'autre, le germe sensible se développe normalement dans le bouillon filtré d'une culture du germe antibiotique. Ces constatations servent d'argument contre la thèse d'un antagonisme microbien. En utilisant comme dé-

tecteur d'antibiose le bacille de Pellegrini, nous avons pu mettre en évidence une manifestation d'antibiose en milieu liquide.

Partant d'une culture sur pomme de terre de bacille Pellegrini, on prépare une émulsion d'une anse de ce germe en bouillon : Dans un tube de bouillon neuf, on laisse tomber dix gouttes d'émulsion de Pellegrini (tube I), dans un autre tube de bouillon neuf, on émulsionne une anse de Sta. Felix, puis on laisse tomber dix gouttes de l'émulsion de bacille Pellegrini (tube II). Après 48 heures — dans le tube I, voile épais et rouge de bacille Pellegrini — dans le tube II, trouble uniforme dû au staphylocoque, pas de voile — il est impossible, en partant de ce bouillon, de retrouver le bacille Pellegrini soit à l'examen direct, soit par culture.

Expériences « in vivo » :

Nous avons échoué dans les essais faits pour reproduire les expériences de Duliscouët; les mélanges extemporanés de cultures en bouillon du germe empêchant (staphylocoque Felix) et de bouillon diphtérique (souche Hauteserre provenant d'un porteur de germes tuant le cobaye de 300 grammes en 48 heures, injectés aux cobayes sous la peau), se sont montrés aussi agressifs pour les cobayes que les cultures pures de bacilles diphtériques.

Nous avons, par contre, réussi une expérience dans laquelle nous nous mettions dans des conditions plus

proches de l'angine diphtérique en utilisant la technique de la vulvite diphtérique expérimentale du cobaye femelle décrite par Barbier dans les *Annales de Médecine expérimentale*, 1891 (Tome III, page 369).

PREMIERE EXPERIENCE: *Le bacille diphtérique utilisé détermine une vulvite mortelle chez le cobaye:*

COBAYE I. (Cobaye femelle de 290 gr.). — On pratique deux légères cautérisations du vagin avec l'anse rougie; puis une anse de culture sur sérum de bacille Hauteserre est déposée sur la muqueuse cautérisée.

Le 4^e jour, le cobaye est trouvé mort dans sa cage. Le vagin est tapissé de fausses membranes qui donnent une culture abondante de bacilles diphtériques.

L'autopsie montre les lésions classiques: liquide dans les plèvres, congestion des surrénales.

DEUXIEME EXPERIENCE : *La souche de bacille diphtérique qui tue le cobaye-témoin lorsqu'elle est employée pure, est neutralisée par un mélange avec le staphylocoque empêchant.*

COBAYE II. — Un mélange est préparé extemporanément: parties égales de germes empêchants (souche Felix et culture sur gélose) et de bacille diphtérique (culture sur sérum, souche Hauteserre), badigeonnage du vagin après une seule cautérisation des deux anses du mélange.

Après 48 heures, prélèvement : Culture abondante du germe empêchant; présence de rares bacilles diphtériques.

Après 6 jours, nouveau prélèvement: absence de germe empêchant; absence de bacilles diphtériques ; flore habituelle du vagin de cobaye.

Le cobaye survit encore 6 semaines après l'expérience, il est en parfait état.

COBAYE III (Témoin). — Badigeonnage du vagin après une seule cautérisation avec le bacille diphtérique le même jour que le cobaye II ;

Après 48 heures, début d'une vulvite importante.

Prélèvement: culture abondante de bacilles diphtériques.

Après 6 jours, la vulvite persiste.

Prélèvement: culture modérée de bacilles diphtériques, apparition de la flore normale du vagin.

Après 6 jours, il n'a pas été fait de nouveaux prélèvements, malgré l'aggravation de la vulvite.

Le cobaye meurt 13 jours après le badigeonnage, avec les symptômes suivants: vulvite suintante, foie congestionné et paraissant augmenté de volume, surrénales hémorragiques, rate normale.

Les différences de la survie des cobayes traités avec le bacille diphtérique seul tiennent sans doute à la difficulté de faire des cautérisations d'égale gravité et de mettre des quantités égales de germes.

De ces expériences, il est permis de conclure que:

1° On peut protéger l'animal contre le bacille diphtérique grâce à l'action antagoniste d'un germe empêchant. Ce doit être un mode de guérison naturelle.

2° Quand l'infection est faite avec les bacilles diphtériques seuls, les bacilles diphtériques ont tendance

à disparaître, remplacés par la flore normale sans doute mieux adaptée aux conditions de milieu. Si l'animal faisait les frais de l'intoxication, il arriverait sans doute à se débarrasser entièrement des bacilles diphtériques, comme cela se produit chez un animal vacciné avec l'anatoxine. Ce doit être l'autre mode de guérison bactériologique naturelle.

OBSERVATIONS DE PORTEURS DE GERMES TRAITES PAR PULVERISATIONS DE COCCUS ANTIBIOTIQUES

Nous avons appliqué à des porteurs de germes le traitement suivant:

Des ampoules contenant une culture de 48 heures du coccus Sylvestre sont remises au porteur de germes qui fait 2 à 3 fois par jour des pulvérisations de la culture vivante dans sa gorge et dans ses fosses nasales.

OBSERVATION I

Jaun... Début de l'angine le 10 mai ; un prélèvement est fait qui se révèle positif, le 11, le malade reçoit 5.000 unités de sérum antidiphthérique, puis 55.000 unités, moitié en injection sous-cutanée, moitié en injection intra-musculaire.

En même temps on commence la vaccination antidiphthérique: la malade reçoit:

Le 10 mai, $1/10^3$ de cc. d'anatoxine de l'I. P.

Le 15 mai, $1/2$ cc.

Le 20 mai, 1 cc.

Le 26 mai, 2 cc.

Le 31 mai, 2 cc.

L'angine a guéri en quelques jours, mais des prélèvements pratiqués le 15 mai et le 31 mai montrent la présence persistante de bacilles diphtériques.

Des pulvérisations avec le germe empêchant sont commencées le 2 juin et l'on pratique en même temps des instillations nasales.

Le 5 juin le prélèvement est négatif.

Le traitement est continué les 9, 10, 11, 13, 14 et 15 juin.

Le 17, nouveau prélèvement négatif.

Fait notable, la température du malade atteint depuis le 15 mai d'une phlébite à bascule et dont la température oscillait au-dessus de 38° se stabilise à 37° aussitôt après l'institution du traitement.

OBSERVATION II

M^{me} Aud... (82 ans). La malade entre le 14 mai dans le service des contagieux avec le diagnostic de paralysie du voile du palais d'origine diphtérique.

Depuis une quinzaine de jours, la malade, qui vit seule, avait été, dit-elle, frappée de constater que les liquides qu'elle avalait lui revenaient par le nez. C'est ce qui la décida à consulter un médecin. Celui-ci, vu le grand âge de la malade et suspectant un néoplasme possible, l'envoie à la consultation d'oto-rhino-laryngologie. Là, plusieurs examens s'étant montrés négatifs, on s'apprêtait à lui faire une œsophagoscopie quand un prélèvement pharyngé de contrôle révéla la présence de bacilles diphtériques dans la gorge de la malade.

A l'examen, la malade présente une paralysie de la portion gauche du voile avec perte du réflexe nauséeux, renvoi des liquides et des aliments semi-solides par le nez. Voie nasonnée. La malade reçoit 30.000 unités de

sérum ainsi qu'un traitement digitalique destiné à lutter contre l'arythmie cardiaque qu'elle présente.

Jusqu'au 7 juin, prélèvements positifs, le traitement par pulvérisations du germe empêchant est mis en œuvre.

Le 13 juin : prélèvement positif, malgré cela le traitement est continué.

Nouveaux prélèvements les 20 et 27 juin, tous deux négatifs.

La malade sort après ces deux prélèvements négatifs bien que n'ayant pas récupéré le jeu normal de son voile du palais.

Il faut noter qu'à partir du 8 juin, date de début des pulvérisations, la température de la malade, qui jusque-là oscillait au-dessus de 37°, s'est stabilisée au-dessous de 37°.

OBSERVATION III

M^{me} Coi... Angine le 11 février 1939, qui n'est reconnue diphtérique qu'au bout de huit jours. A ce moment, injection de sérum antidiphtérique. Après la guérison clinique la malade reste porteuse de germes, et ses bacilles tuent le cobaye en 30 heures.

Pour se débarrasser de ses germes, la malade essaie successivement des badigeonnages au Novarsénobenzol, des badigeonnages au pétrole ! du vaccin nasal, des dragées X..., enfin le séjour au bord de la mer avec bains.

Les pulvérisations avec Sta. Sylvestre sont commencées le 27 juillet 1939 à raison de 2 à 3 par jour.

Le 2 août, présence de bacilles de Loeffler.

Le 11 août, pas de bacilles de Loeffler. Il a été impossible de retrouver le Sta. Sylvestre.

Le 23 août, deuxième culture négative.

OBSERVATION IV

Sœur M. H... En présence de cas sporadiques de diphtérie à la crèche médicale de l'Hôtel-Dieu de Nantes ; le 26 juillet, 29 prélèvements sont pratiqués par nous dans le personnel de la crèche : un seul est positif, celui de Sœur M. H... Celle-ci vit à la crèche médicale depuis 15 ans. Elle n'a jamais eu de diphtérie, un an avant elle aurait eu un prélèvement négatif.

La Sœur est isolée et soumise aux pulvérisations par une culture en bouillon de 48 heures de Sta. Sylvestre. Deux, trois pulvérisations sont pratiquées par jour. Début du traitement le 27 juillet. Le 29 juillet, culture, présence de bacilles de Loeffler.

Le 3 août, culture négative, présence de pneumobacilles, culture abondante et pure.

Le 4 août, culture abondante de pneumobacilles, culture très discrète de bacilles diphtériques.

A partir du 9 août, tous les prélèvements sont négatifs.

Nous avons également recherché la présence de germes empêchants dans dix cas de diphtérie ; soit chez des sujets atteints de diphtérie clinique, soit chez des porteurs sains ou cliniquement guéris.

Nous avons trouvé des staphylocoques, des streptocoques, des pneumocoques, des bacilles anthracoides, etc..., pas un seul n'avait le pouvoir empêchant.

Une seule fois, un germe empêchant a été trouvé : le jour de la guérison bactériologique.

OBSERVATION V

Il s'agit d'un nourrisson de 5 mois, atteint de diph-térie nasale le 21 avril ; traité par 20.000 unités de sérum antidiphtérique, il reste porteur de germes pendant environ cinq semaines.

Le 30 mai, date du premier prélèvement négatif, on trouve un germe empêchant extrêmement puissant (souche Félix).

INTERPRETATION DU PHENOMENE DE L'ANTIBIOSE

Les premiers observateurs qui ont utilisé la concurrence entre staphylocoques et bacilles diphtériques n'ont eu en vue que le résultat à atteindre et ne se sont pas préoccupés du mécanisme du phénomène.

Lorsque Lydia de Witt a cherché à élucider les rapports entre les deux espèces microbiennes, ses expériences, pourtant bien conduites *in vitro* et *in vivo* ne lui ont apporté aucune interprétation logique.

Dujardin-Beaumetz, qui a découvert la curieuse propriété d'une variété de staphylocoque, d'empêcher à son voisinage le développement des bacilles gram positifs, et qui a bien montré que cette propriété manquait à la plupart des souches de staphylocoques, a donné à cette propriété le nom expressif d'action antibiotique. Il ne s'est pas attaché à donner une interprétation formelle à cette action.

Il dit seulement, à propos de l'action antibiotique du pneumocoque sur le bacillus subtilis que, puisque l'on ne peut pas mettre en évidence la présence de la substance empêchante dans les milieux liquides, « le phénomène d'inhibition serait en rapport étroit avec la vitalité du pneumocoque ».

Il semble que cet auteur se refuse à faire intervenir, comme mécanisme du phénomène qu'il a découvert, la sécrétion d'un ferment soluble lytique capable de dissoudre les bactéries sensibles.

Le développement du staphylocoque antibiotique « inhibirait » le développement de la bactérie sensible. Et cependant il a montré que si l'on prélevait un fragment de gélose dans l'aire transparente concentrique à la culture du staphylocoque antibiotique et qu'on le broyât dans un tube de bouillon, la stérilité de l'ensemencement montrait que la culture de la bactérie sensible, qui devait être déposée sur ce point comme sur toute la surface du tube de gélose, avait été non seulement inhibée, mais détruite, dissoute.

Duliscouët, dans ses publications connues et surtout dans une étude très poussée et encore inédite dont il a eu la très grande amabilité de nous communiquer les bonnes feuilles, s'est préoccupé tout particulièrement de scruter le mécanisme de l'action antibiotique.

Il y voit une action en deux temps: le staphylocoque antibiotique se développe sur le milieu de culture, c'est une phase préparatoire de croissance, de multiplication; puis, dans une deuxième phase, phase bactériolytique, il sécrète un principe actif qui est un ferment lytique. Il a isolé ce ferment par macération aqueuse de la gélose sur laquelle a poussé le staphylocoque, il l'a précipité par l'alcool et, après avoir repris le précipité par l'eau, il l'a manié et étudié complètement, il en a décrit les propriétés

qui sont celles des enzymes; il a pu reproduire avec lui le phénomène de l'antibiose sur le bacille diphtérique.

Duliscouët s'est posé la question (qui vient tout naturellement à l'esprit quand on examine les plaques claires, centrées par la colonie de staphylocoque, où la culture de la bactérie sensible est comme enlevée à l'emporte-pièce), ne serait-ce pas une action de bactériophagie?

Il discute soigneusement l'hypothèse et la rejette par une série de raisons que nous énumérerons nous-même lorsque nous nous poserons la même question.

Interprétation personnelle.

Nous considérons comme établi par les travaux de Duliscouët que le staphylocoque antibiotique sécrète un ferment lytique qui diffuse autour de lui et dissout les bactéries sensibles dans l'aire qui reste dépourvue de culture autour de la colonie de staphylocoque. Mais, nous posant à notre tour la question bactériolophage, nous ne la repoussons pas et nous lui attribuons une certaine vraisemblance.

Nous sommes amené tout naturellement, de par l'aspect du phénomène, qui évoque si bien l'aspect de la « plage » de bactériophagie, de par la constatation de ce fait impressionnant que, à l'instar de la bactériophagie, l'action antibiotique ne se produit

que sur des cultures naissantes, sur des bactéries en voie de division.

Rassemblant les arguments, nous en trouvons de deux sortes, les unes infirmant l'hypothèse, les autres la confirmant.

Arguments contre l'existence d'un bactériophage.

Le phénomène ne se produit pas en milieu liquide comme cela devrait se produire s'il s'agissait d'un bactériophage.

L'argument n'a pas une valeur absolue, car si la chose est vraie lorsqu'on utilise comme bactérie sensible le bacille diphtérique, elle n'est plus exacte lorsque, comme nous l'avons montré précédemment, on utilise un germe plus sensible à l'action antibiotique. Le bacille de Pellegrini. L'action antibiotique exercée par les pneumocoques (Dujardin-Beaumetz) se produit en milieu liquide.

Le bactériophage se transmet de tube en tube avec filtrations intercalaires. Rien de semblable n'a été constaté avec l'action antibiotique.

Le bactériophage d'abord monovalent, actif sur une espèce de bactériante, finit, à la suite de mises en contact répétées avec d'autres espèces, à élargir son activité, il devient polyvalent.

Rien de semblable ici : l'action antibiotique est d'emblée adaptée à un certain nombre d'espèces sensibles, elle ne progresse pas.

Enfin, tandis que le bactériophage ne se multiplie

que dans la culture de la bactérie lysable et que, par conséquent, son augmentation en quantité comme en qualité est fonction de la culture de la bactérie sensible, le principe actif de l'action antibiotique que l'on peut produire en assez grande quantité, comme l'a fait Duliscouët, n'est fonction que de la culture de staphylocoque antibiotique sans aucune intervention de la bactérie sensible.

Arguments en faveur du bactériophage.

Nous avons déjà dit l'aspect du phénomène et sa production sur des bactéries jeunes en voie de multiplication.

Ajoutons le rôle favorisant de l'alcalinité et le rôle empêchant de l'acidité des milieux. Mais nous n'insisterons pas sur les caractères du bactériophage ordinaire, car il est bien évident que la non-existence d'un principe transmissible de bouillon en bouillon après filtrations démontre qu'il ne s'agit pas du bactériophage dans sa forme évidente et éclatante.

Nous estimons que le phénomène de l'antibiose fait beaucoup plus penser à cette forme très particulière de bactériophage « camouflé » qui résulte d'une symbiose entre le bactériophage et une bactérie devenue résistante au bactériophage.

« Les bactéries qui résistent à l'infection aiguë qu'est la bactériophagie — dit d'Hérelle (1) — con-

(1) D'HÉRELLE, *Le phénomène de la guérison dans les maladies infectieuses* (Masson, 1938), pages 71 et suivantes.

tractent une infection chronique qui aboutit à la formation d'une symbiose (comparable à un lichen) » ; et quand la symbiose bactérie-bactériophage est parfaitement équilibrée, la présence du bactériophage ne peut plus être décelée que par son action sur un détecteur approprié.

Dans le cas qui nous occupe, le détecteur est le bacille diphtérique, ou mieux le bacille de Pellegrini, extrêmement sensible au phénomène.

Et cette action dissolvante sur le bacille détecteur n'est pas à proprement parler une action directe de bactériophagie, mais une action indirecte. Le bactériophage sécrétant une lysine qui diffuse dans la gélose et dissout les bactéries sensibles.

Cette action dissolvante ne se continue pas en série, elle n'est pas la bactériophagie, mais une action fermentative déclenchée par le bactériophage symbiosé avec la bactérie résistante qui est ici le staphylocoque.

Le phénomène de l'antibiose serait en tous points comparable à celui décrit par d'Hérelle (2). Le staphylocoque remplaçant ici le mutant B typhique-bactériophage et le bacille Pellegrini remplaçant le détecteur de lysine B. *Megaterium*.

Cette conception du phénomène antibiotique s'accorde fort bien avec la conception de Duliscouët qui fait intervenir une lysine; mais elle la complète en

(2) D'HÉRELLE, *Le phénomène de la guérison dans les maladies infectieuses : expériences de Sertic*, page 187, et planche IV, p. 208.

faisant jouer un rôle à la symbiose bactériophage-staphylocoque comme source de cette lysine.

Ce n'est évidemment qu'une hypothèse qui appelle des recherches ultérieures, mais qui cadre assez bien avec les faits observés.

Elle fait tomber la valeur de l'argument soulevé par Duliscouët faisant remarquer que, le fait que la substance active était produite dans la culture du seul staphylocoque sans l'intervention de la bactérie sensible, n'était pas en faveur de la bactériophagie.

Ce qui est produit dans la culture du staphylocoque seul, ce n'est pas le bactériophage, c'est le ferment lytique produit par le bactériophage.

La symbiose d'une bactérie et d'un phage amène des modifications souvent importantes de la bactérie parasitée (exemple souvent rencontré de l'aspect mucoïde des colonies de colibacilles résistantes au bactériophage).

D'Hérelle dit que fréquemment les mutants obtenus à partir d'un staphylocoque ont perdu leur aptitude à liquéfier la gélatine et à produire des pigments; ils ne sont pas pathogènes.

Or, l'aspect d'un staphylocoque comme le coccus Sylvestre que nous avons manié est vraiment très atypique, ce germe donne de petites colonies ponctiformes du type streptocoque, il a perdu la faculté de liquéfier la gélatine et ne possède aucun pigment. Il a également perdu son pouvoir pathogène. Nous pensons avec d'Hérelle que le coccus Sylvestre est un « mutant ».

CONCLUSIONS

I. — L'implantation spontanée ou provoquée (par application locale) de staphylocoques vivants, sur la muqueuse de la gorge et des fosses nasales de porteurs de bacilles diphtériques aboutit à la disparition rapide des bacilles.

II. — L'application locale de staphylocoques non pathogènes ne provoque aucun trouble morbide chez le sujet traité.

III. — Les propriétés antibiotiques de certaines variétés de staphylocoques découvertes par Dujardin-Beaumetz, permettent de comprendre en partie le mécanisme de cette action.

IV. — L'action antibiotique de ces staphylocoques peut s'expliquer par l'hypothèse suivante : Les staphylocoques empêchants sont des « mutants » (d'Hérelle), dus à la symbiose étroite d'un staphylocoque banal et d'un bactériophage; celui-ci extériorise sa présence par la sécrétion d'un ferment lytique, actif sur le bacille diphtérique.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
LEMIERRE.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- SCHIOTZ. — *Ugesk F. Læger* (1909), n° 50, 1373 (Résumé dans *Journ. Amér. méd. Assoc.*, 1910, 54.422).
- PAGE. — *Arch. Int. méd.*, 1911-7 : 16. *New-York Méd. Jour.*, 1911. 94. 1282 : Le traitement des porteurs de bacilles diphtériques par pulvérisation sur la surface infectée avec une culture de staphylocoques dorés.
- CATLIN, SCOTT et DAY. — *Journ. Amér. Méd. Assoc.*, 57. 1452. Emploi de pulvérisations de staphylocoques sur les porteurs de bacilles diphtériques.
- DE WITT (Lydia). — *Jour. Infect. Dis.*, 1912-10. 24-35. Expériences sur l'action des staphylocoques dorés sur les bacilles de Klebs Loeffler. (Laboratoire de bactériologie et de pathologie de Saint-Louis-Missouri).
- LORENTZ et RAVENEL. — *Jour. Am. Méd. Assoc.*, 1912, page 690-694. Le traitement des porteurs de germes diphtériques par badigeonnage avec des staphylocoques dorés.
- RAVENEL. — Compte rendu du 15^e Congrès International d'Hygiène et de démographie, 1913.
- GATE et PAPACOSTAS. — *Société de Biologie de Lyon*, 19 mars 1923. Existe-t-il un antagonisme entre les bacilles de Loeffler et le staphylocoque ?
- Les associations microbiennes, leurs applications thérapeutiques (G. Doin, 1928).

DUJARDIN-BAUMETZ. — *Compte rendu Société de Biologie*, 23 juillet 1932, Tome CX, page 1210. Action antibiotique d'une variété de staphylocoques à l'égard des bacilles Gram positifs et acido-résistants. *Compte rendu Société de Biologie*, 22 décembre 1934, CXVII, page 1178. Action biotique exercée *in vitro* par certains streptocoques et en particulier par un microcoque saprophyte. *Compte rendu Société de Biologie*, 13 mars, 1937, CXXIV, page 890. Action antibiotique du pneumocoque.

DULISCOUET et BALLET. — *Presse Méd.*, août 1935, n° 66. Curieuses propriétés des staphylocoques chez les porteurs de bacilles diphtériques.

DULISCOUET. — *Compte rendu Société de Biologie*, 30 mars 1935, Tome CXVIII, p. 1277.

— Recherches expérimentales sur une substance bactériolytique dérivée des germes antagonistes, ses applications dans la thérapeutique de la diphtérie (*article inédit*).

LASSEUR, DUPAIX-LASSEUR et REHN. — *Travaux du laboratoire de microbiologie de la Faculté de pharmacie de Nancy*, 1932. Tentatives d'explication du mécanisme de certains antagonismes.

D'HERELLE. — Le bactériophage et son comportement. Le phénomène de la guérison dans les maladies infectieuses.

